



Verwijdering van 'ultra large' vonwillebrandfactor door plasmaferese met filtratie- en centrifugatietechniek bij patiënten met trombotische trombocytopenische purpura

Auteurs J.A.H.G. Wollersheim, V.M.J. Novotný en R. Fijnheer

Trefwoorden centrifugatietechniek, filtratietechniek, plasmaferese, TTP, UL-vWF

Samenvatting

Therapeutische plasmawisseling ('therapeutic plasma exchange'; TPE) is de standaardtherapie bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP). Voor het plasmaferesedeel van deze behandeling (afereze=wegnemen), is centrifugatietechniek het meest gangbaar. In Nederland wordt in toenemende mate ook membraanfiltratietechniek gebruikt vooral op grond van logistieke overwegingen (gemakkelijk inzetbaar). TTP ontstaat door een remming van het vonwillebrandfactor (vWF)-knippende eiwit 'a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13' (ADAMTS13) met een verminderde afbraak van 'ultra large' (UL)-vWF. Verwijdering van UL-vWF is cruciaal. Met centrifugatietechniek wordt UL-vWF zeker verwijderd, maar bij de filtratie (scheiding op molecuulgrootte) is dat onduidelijk. Daarom werd een pilotstudie gestart met de vraag of membraanfiltratie in dezelfde mate UL-vWF klaart als centrifugatietechniek.

Hiervoor werden bij 8 TTP-patiënten 12 filtratie- en 6 centrifugatieprocedures bemonsterd door voor en na de TPE en uit de verzamelzak citraatbuisjes af te nemen. Hierin werden percentages vWF-

antigeen (vWF:Ag) en vWF-ristocetine co-factor-activiteit (vWF:risto) gemeten. Uit de monsters van 1 centrifugatie- en 3 filtratieprocedures werden aanvullend multimeerpatronen bepaald. Het gemiddelde afnamepercentage vWF:risto in de filtratieprocedures bedroeg 21% en in de centrifugatieprocedures 30%. Van 7 filtratie- en 5 centrifugatieprocedures konden monsters uit de verzamelzak worden vergeleken met de vooraf aan de TPE genomen monsters. Hieruit bleek bij de filtratieprocedures een gemiddelde van 93% van de vWF:risto in de verzamelzak en bij de centrifugatieprocedures slechts 74%. In de multimeerpatronen verminderde het UL-vWF-segment bij 2 van de 3 TPE's met filtratietechniek en bij de TPE met centrifugatietechniek. De UL-vWF bandjes bleken wisselend aanwezig in de monsters uit de corresponderende verzamelzakken.

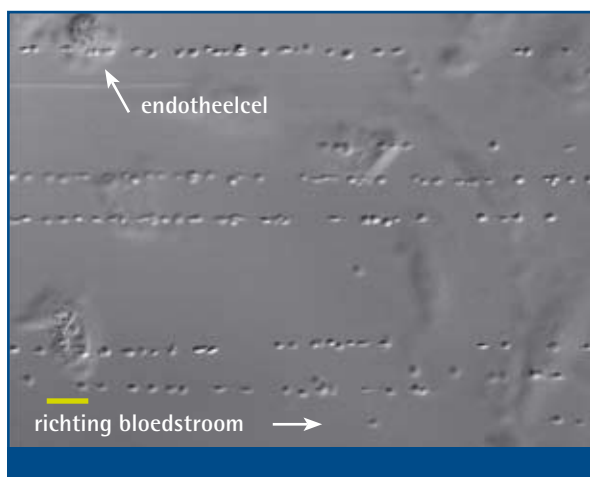
Uit deze pilotstudie blijkt dat UL-vWF met de filtratietechniek efficiënt wordt verwijderd. Naast uitbreiding van aantal procedures moeten klinische data volgen om definitief met alleen filtratie door te kunnen gaan.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2009;2:93-9)

Inleiding

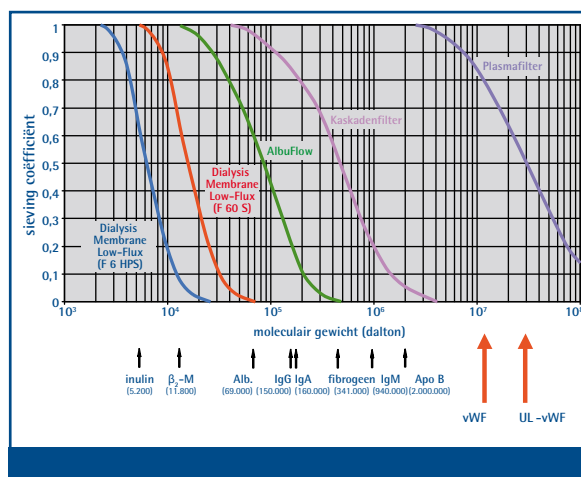
Bij idiopathische trombotische trombocytopenische purpura (TTP) is sprake van een ernstige storing in de hemostase gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopatische hemolytische anemie (fragmentocyten aanwezig en verhoogde lactaatdehydrogenase (LDH)). De kliniek kan bestaan

uit neurologische symptomen, nierfalen en koorts.¹ Een negatieve coombstest en vervolgens de sterk verlaagde activiteit van de vonwillebrandfactor (vWF)-knievende protease 'a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13' (ADAMTS13) <5% op basis van autoantistoffen, bevestigen de diagnose.



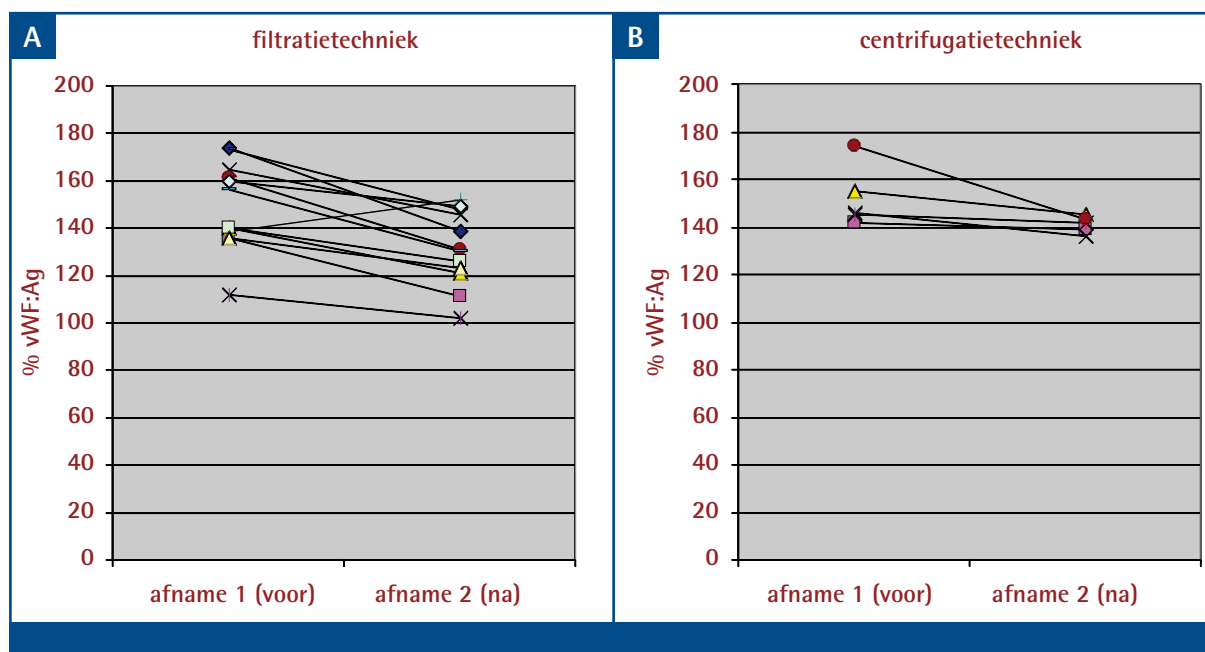
Figuur 1. 'Ultra large' vonwillebrandfactor (UL-vWF) zichtbaar in contrastmicroscopie (ex vivo). Diverse UL-vWF-multimeerdraden bezet met trombocyten in een plasmavrije omgeving. De endothelcel ligt op een lager niveau op het objectglaasje en secreteert vWF. Perfusie van gewassen trombocyten in een plasmavrij milieu van links naar rechts resulteert in trombocytenbinding aan het vWF. Het gele balkje staat voor 10 micron ($10^{-5}\mu\text{m}$); de gemiddelde grootte van een trombocyt bedraagt 2-4 micron. Hieruit volgt dat de afmeting van UL-vWF wellicht 100 micron ($10^{-4}\mu\text{m}$) is.

Onbehandeld overlijdt 90% van de TTP-patiënten voornamelijk in de acute fase (eerste week). Tijdige plasmaferese, waarbij met het plasma 'ultra large' (UL)-vWF en autoantistoffen worden weggenomen, en toedienen van vers bevroren plasma (met ADAMTS13) in hoeveelheden groter dan bij plasmafusie alleen, heeft geleid tot mortaliteitsdaling onder 10%.² Daarmee is een therapeutische plasma-wisseling ('therapeutic plasma exchange'; TPE) levensreddend en behandeling van de eerste keus.³ Met betrekking tot de uitscheiding van het UL-vWF bestaat controversie. Dit eiwit, een lang multimeer, is opgebouwd uit een repeterend patroon van dimere die onderling verbonden worden door disulfidebruggen. In niet-geactiveerde toestand is het vWF opgerold en bolvormig waardoor de bindingsplaatsen voor collageen (A3-domein) en trombocyten (A1- en C1-domein) afgedekt zijn. Raakt de vaatwand beschadigd dan secreteert de endothelcel de uitzonderlijk lange fractie van vWF dat vervolgens meteen bindt aan het onbedekte, vrijliggende collageen. Met de bloedstroom ontrolt de keten zich en worden de bindingsplaatsen voor trombocyten toegankelijk en komt de stolling op gang. In *Figuur 1* is in vitro deze confirmatieverandering en hemostatische potentie van UL-vWF nagebootst onder



Figuur 2. Sieving coëfficiënten van de verschillende membraanfilters geleverd door de firma Fresenius Medical Care. Het plasmafilter Plasmaflux® (P2S) gebruikt bij TTP heeft een sieving coëfficiënt van 1 bij IgG's met een gewicht tussen 10^5 en 10^6 en verwijdert de autoantistoffen. Maar vonwillebrandfactor (vWF)-multimeren met een gewicht van 1×10^7 en $1,5 \times 10^7$ dalton ('ultra large' (UL)-vWF) worden slechts gedeeltelijk verwijderd uit het plasma (respectievelijke sieving coëfficiënten 0,85 en 0,55). $\beta_2\text{-M} = \beta_2\text{-microglobuline}$, Alb = albumine, Apo B = apolipoproteïne B.

flowcondities en in afwezigheid van ADAMTS13. Dit ADAMTS13, gemaakt in de lever en de endothelcel, breekt UL-vWF in het A2-domein af tot kleinere, minder adhesieve fragmenten en reguleert op deze wijze de aggregaatvorming. Met betrekking tot het aferesedeel van de TPE staan 2 technieken ter beschikking.⁴ Het plasma kan via centrifugatietechniek, op grond van zwaartekracht, worden gescheiden van de overige bestanddelen van het bloed en naar een aparte verzamelzak worden geleid. Daarnaast kan het plasma via filtratietechniek worden afgescheiden. Hierbij gaat het plasma door een speciaal membraanfilter met grote poriën naar de verzamelzak. Plasmafiltratie is eenvoudig toe te passen op hemodialyseapparatuur en vaak snel te starten. Bij beide technieken wordt volgens landelijk protocol dezelfde hoeveelheid vers bevroren plasma (met ADAMTS13) toegediend en tevens de remmende autoantistof tegen ADAMTS13 verwijderd. Onduidelijk is of de lange multimere vorm van het vWF door de poriën van de plasmafilters kan die bij TTP gebruikt worden. Het membraanfilter Plasmaflo® (OP-08W(L) Asahi Kasei Medical) is gespecificeerd door poriën van 0,3 micron ($3 \times 10^{-7}\mu\text{m}$) wat overeenkomt met de grootte van de meest gangbare



Figuur 3. Vonwillebrandfactor-antigeen (vWF:Ag) gemeten voor aanvang (afname 1) en meteen na beëindiging (afname 2) van therapeutische plasmawisseling. A. De verschillen in 12 procedures die uitgevoerd zijn met filtratietechniek. B. De verschillen in 5 centrifugatieprocedures. Bij 1 centrifugatieprocedure ontbrak het voorafmonster (afname 1).

plasmafilters (0,2-0,6 micron). Ter vergelijking, een gemiddelde trombocyt is 10 maal groter.⁴

De firma Fresenius levert het plasmafilter Plasmaflux® P2S. In *Figuur 2* op pagina 94 is de verwijdering via dit filter, de sieving coëfficiënt, gerelateerd aan het moleculaire gewicht uitgedrukt in dalton. Uitgaande van een geschat gewicht van UL-vWF rond de $1,5 \times 10^7$ dalton zou dat betekenen dat tijdens de TPE een deel van dit multimeer door het plasmafilter gaat.

TPE met centrifugatietechniek is bij TTP een klinisch effectieve behandelmethode, maar zulke data ontbreken voor filtratietechniek.² Er zijn publicaties maar deze betreffen een niet te vergelijken membraanfiltratietechniek (cascadefiltratie zonder toevoeging van allogeen plasma) of enkel casereports.^{5,6} Sommige studies met filtratietechniek vermelden slechts het aantal behandelde TTP-patiënten, maar klinische data ontbreken daarbij volledig.⁷

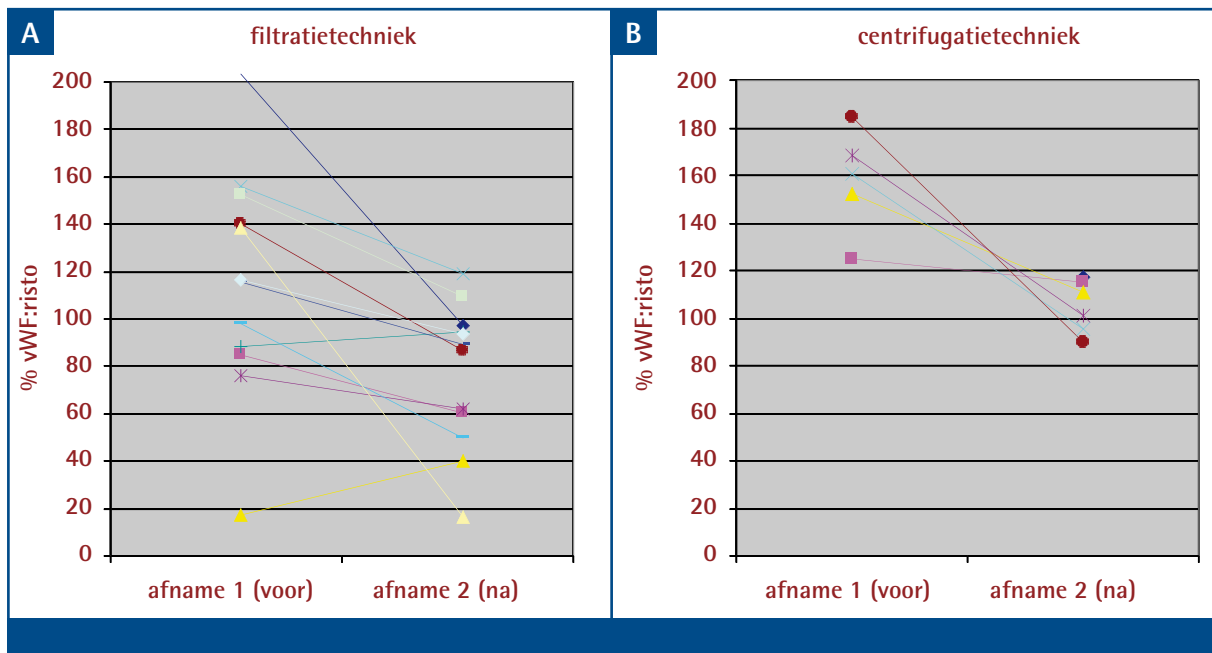
Om te beoordelen of 1 van beide TPE-behandelingen de voorkeur verdient, werd onderzoek verricht naar de verwijdering van vWF en UL-vWF bij patiënten met TTP.

Methode

Bij 8 patiënten met klinisch idiopatische TTP (ADAMTS13 tussen 0-5%) en aangetoonde auto-antistoffen, werden in totaal 18 TPE-procedures verricht. Van de procedures die in de eerste dagen na

de diagnose of relaps uitgevoerd werden, werd citraatbloed afgenomen: afname 1 (monster 1) vlak voor en afname 2 (monster 2) meteen na beëindiging van de procedure. Uit het verwijderde plasma, opgevangen in de afvalzak, werd zo spoedig mogelijk na afkoppeling afname 3 (monster 3) genomen. Alle 8 patiënten kregen tijdens de TPE volgens protocol 50 ml/kg vers bevroren plasma en na de dagelijkse afereseprocedure prednison (1,5 mg/kg/dag). Klinische gegevens zoals hemoglobine (Hb), bloedplaatjesaantal (PLT), LDH of relapsvrije periode zijn in deze studie buiten beschouwing gelaten.

Van de 18 procedures werden er 12 uitgevoerd met een speciaal plasmamembraanfiltergeladen dialyseapparaat. Bij 6 patiënten, behandeld in hetzelfde ziekenhuis, werd hiervoor het plasmafilter Plasmaflo® (OP-08W(L) Asahi Kasei Medical) gebruikt en de procedure op dag 1 bemonsterd. Van 2 patiënten uit een ander ziekenhuis met dialysefaciliteiten werden de procedures op dag 1, 2 en 3 bemonsterd. In dit centrum was voor de TPE's Plasmaflux® P2S Fresenius Medical Care gebruikelijk. Bij de evaluatie van de eerste behandelcyclus op dag 7 was bij deze 2 patiënten sprake van 'no response' en werd een tweede cyclus gestart maar met centrifugatietechniek. Voor deze afereseprocedures werd gebruik gemaakt van de MCS®+ van de firma Haemonetics BV met daarin de Latham bowl als plasmascheidingskamer. Van beide



Figuur 4. Het percentage vonwillebrandfactor-ristocetine co-factor (vWF:risto) gemeten in afname 1 en afname 2. A. De verschillen in 12 procedures die uitgevoerd zijn met filtratietechniek. B. De verschillen in 5 centrifugatieprocedures. Bij 1 centrifugatieprocedure ontbrak het voorafmonster (afname 1).

patiënten werden de op dag 1, 2 en 3 uitgevoerde procedures bemonsterd.

In het laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie (Universitair Medisch Centrum Utrecht) vond de analyse van de afnames plaats op aanwezigheid van vWF en het UL-vWF. Het vWF-antigeen (vWF:Ag) kan met behulp van ELISA worden gekwantificeerd. Met de vWF-ristocetine cofactoractiviteit is het UL-vWF aantoonbaar. Bij deze test wordt in de agglomerator de trombogene activiteit van vWF gemeten. Hiervoor wordt aan het plasma een standaard hoeveelheid trombocyten en ristocetine toegevoegd. De verminderde lichtdoorval door de geïnduceerde stolling correleert met het aantal bindingsplaatsen voor trombocyten. Hoe langer het multimeer, des te hoger het percentage vWF:risto.

Van 3 TPE's waarvan 2 met de verschillende filters en 1 procedure met centrifugatietechniek werden in monsters 1, 2 en 3 de multimeerpatronen bepaald. Hierbij zijn vWF en multimeren zichtbaar gemaakt met elektroforese en immunoblotting met anti-vWF.

Resultaten

Uit *Figuur 3* blijkt dat de concentratie vWF daalt na therapeutische plasmafereses, zowel met filtratie als met centrifugatietechniek. Bij filtratie (n=12) daalde het gemiddelde vWF:Ag met 12% (range +9% tot

-20%). Bij de 5 centrifugatieprocedures (1 voorafmonster ontbrak) daalde het gemiddelde vWF:Ag met 7% (range -2% tot -18%).

In *Figuur 4* is de uitscheiding van het UL-vWF zichtbaar door de daling van de vWF:risto in het na de TPE afgenomen monster. Bij beide technieken was een daling in activiteit zichtbaar. De gemiddelde daling in de 5 centrifugatieprocedures (1 voorafmonster ontbrak) bedraagt 30% (range -7% tot -46%) en in de 12 filtratieprocedures 21% (range +63% tot -78%).

Uit *Tabel 1* op pagina 97 blijkt dat bij beide technieken het vWF:Ag efficiënt uit het bloed van de patiënt wordt gehaald (gemiddeld 97%).

In *Tabel 2* op pagina 97 is de vWF:risto in het afgenomen plasma van de patiënt vergeleken met het bloedmonster voor de behandeling (afname 1). Ten opzichte van de monsters die genomen zijn vooraf aan de TPE was het gemiddelde vWF:risto-percentage in de verzamelzak bij de 7 filtratieprocedures 93% (range tussen 35 en 152%) en bij de 5 centrifugatieprocedures 74% (range tussen 58 en 100%). Uit deze tabel blijkt dat het UL-vWF met het plasma van de patiënt door de poriën van de gebruikte plasmafilters wordt verwijderd.

De aanwezigheid van UL-vWF werd ook onderzocht met multimeerpatronen uit de afnames 1, 2



Tabel 1. Vonwillebrandfactorantigeen (vWF:Ag) in het filtraat en centrifugaat versus de waarde voor aanvang therapeutische plasmawisseling. Van de 12 filtratieprocedures werd 7 maal uit de verzamelzak (filtraat) een monster (afname 3) genomen. Bij alle 6 therapeutische plasmawisselingen met centrifugatietechniek werd het centrifugaat bemonsterd (afname 3), echter bij 1 procedure ontbrak het voorafmonster (afname 1). Het verschil in het vWF:Ag tussen de verzamelzak en het voorafmonster uitgedrukt in % geeft het klaringspercentage weer.

| Filtratietechniek | | Centrifugatietechniek | |
|---------------------------|-----|-------------------------------|-----|
| vWF:Ag in filtraat / voor | % | vWF:Ag in centrifugaat / voor | % |
| 129 / 161 | 80 | 159 / 142 | 112 |
| 201 / 139 | 144 | 157 / 155 | 101 |
| 190 / 173 | 110 | 145 / 146 | 99 |
| 173 / 156 | 111 | 141 / 145 | 97 |
| 142 / 160 | 89 | 134 / 174 | 77 |
| 121 / 140 | 86 | | 97 |
| 81 / 136 | 60 | | |
| | 97 | | |

Tabel 2. Vonwillebrandfactor-ristocetine co-factor (vWF:risto) in het filtraat en centrifugaat versus de waarde voor aanvang therapeutische plasmawisseling. Van de 7 filtratie- en 5 centrifugatieprocedures waarbij zowel de voorafmonsters (afname 1) als de monsters uit de verzamelzak (afname 3) genomen waren, werd het de vWF:risto vergeleken. Het klaringspercentage (in %) 'ultra large' vWF per procedure kan worden afgeleid uit het verschil in de hoeveelheid vWF-ristocetine co-factoractiviteit tussen afname 1 (vooraf aan de therapeutische plasmawisseling) en afname 3 (uit het filtraat respectievelijk centrifugaat). Voor beide scheidingstechnieken werd het gemiddelde klaringspercentage (%) berekend.

| Filtratietechniek | | Centrifugatietechniek | |
|------------------------------|-----|----------------------------------|-----|
| vWF:risto in filtraat / voor | % | vWF:risto in centrifugaat / voor | % |
| 115 / 145 | 79 | 133 / 133 | 100 |
| 149 / 98 | 152 | 150 / 158 | 95 |
| 151 / 123 | 123 | 89 / 166 | 54 |
| 148 / 107 | 138 | 111 / 173 | 64 |
| 83 / 124 | 67 | 110 / 188 | 58 |
| 93 / 157 | 59 | | 74 |
| 50 / 144 | 35 | | |
| | 93 | | |

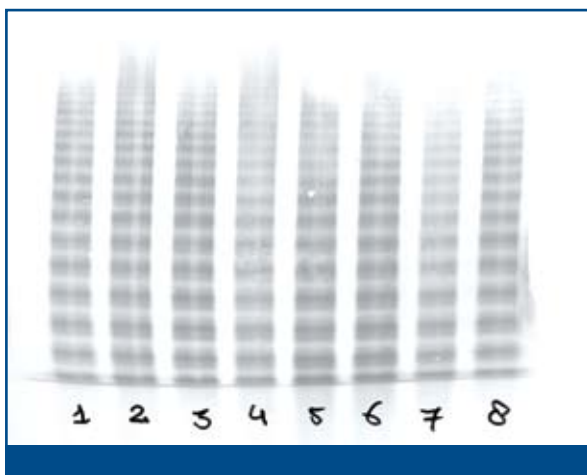
en 3 van 4 verschillende TPE's. Twee patiënten ondergingen de procedure met de verschillende filters, bij 1 patiënt werd na 'no response' van filtratie overgestapt op centrifugatietechniek. In het multimeerpatroon zijn vWF en multimeren zichtbaar gemaakt op een met collageen gecoate agaroseplaat met behulp van elektroforese en immunoblotting met anti-vWF.

Uit de *Figuren 5* en *6* volgt dat bij 2 van de 3 procedures met filtratietechniek, het UL-vWF-segment

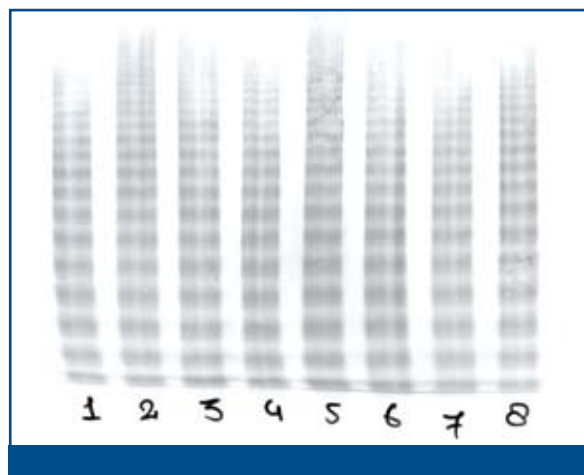
in de monsters na de TPE verdwijnt ten gunste van de verzamelzak.

Bij 1 procedure met filtratietechniek zijn in monster 2 juist meer UL-vWF bandjes zichtbaar. Ten opzichte van de controle is er in verzamelzak (afname 3) van deze procedure nauwelijks UL-vWF-segment aanwezig.

Na de procedure met centrifugatietechniek (zie *Figuur 6*, nummer 6), zijn de UL-vWF-bandjes in monster 2 verminderd. Ten opzichte van de controle



Figuur 5. Multimeerpatronen van 2 therapeutische plasma-wisselingen met filtratietechniek. De nummers 2-4 zijn afgenomen bij een procedure uitgevoerd met het filter Plasmaflo® respectievelijk voor (laan 2) en na (laan 3) en uit de verzamelzak (laan 4). Nummers 1 en 8 zijn de controles. De nummers 5-7 zijn afkomstig van een andere patiënt waarbij de procedure uitgevoerd werd met het filter Plasmaflux® respectievelijk voor (laan 5) en na (laan 6) de procedure, en uit de verzamelzak (laan 7).



Figuur 6. Multimeerpatronen van 2 therapeutische plasma-wisselingen met filtratie- en centrifugatietechniek. De nummers 2-4 zijn afkomstig uit monsters afgenomen bij een procedure met filtratietechniek (Plasmaflux®) respectievelijk voor (laan 2), na (laan 3) en uit de verzamelzak (laan 4). Nummer 1 en 8 zijn controles. Vanwege 'no response' werd dezelfde patiënt in de volgende behandelcyclus geafereerd met centrifugatietechniek (MCS®+). Nummers 5-7 zijn de multimeerpatronen uit de monsters genomen voor (laan 5) en na (laan 6) de procedure, en uit de verzamelzak (laan 7).

is er nauwelijks UL-vWF-patroon zichtbaar in afname 3 (zie *Figuur 6*, nummer 7).

Discussie

Er is in deze studie geen bewijs voor een effectievere verwijdering met centrifugatietechniek dan met filtratietechniek. Bij filtratietechniek was er zelfs gemiddeld een hogere, niet-significante vWF:risto in het plasma van de verzamelzak dan bij centrifugatietechniek. Op grond van de klaring van UL-vWF en multimeerpatronen is er geen keuze voor een bepaalde techniek te maken. Zowel met de centrifugatietechniek als met filtratie lijkt vWF en UL-vWF goed te worden verwijderd.

In een gerandomiseerde studie met TPE uitgevoerd met centrifugatietechniek, is een duidelijke daling van de mortaliteit gebleken.² Daarmee is deze techniek vooralsnog de standaard. Waarom in Nederland steeds meer TTP-patiënten met filtratietechniek worden behandeld, komt door de makkelijke inzetbaarheid. In alle nierdialysecentra en intensive-careafdelingen is de aanwezige apparatuur eenvoudig en snel te laden met plasmafilters. Daarmee vervalt de aanschaf van centrifugatieapparatuur geduid als belangrijkste kostenverschil tussen beide technieken, of wordt vergoeding voor de verrichting van

de TPE door derden vermeden.⁴

In de vergelijking tussen filtratie- en centrifugatietechniek ontbreken de klinische responsdata, zoals tijdsduur tot herstel van het trombocytenaantal en het LDH-niveau, complete remissie of relapsvrije periode en de algehele survival. Tot randomisatie van de Nederlandse TTP-patiënten over beide behandeltechnieken zal het niet snel komen, gezien de geringe prevalentie van TTP en de incidentieverdeling over vele behandelcentra. Klinische data uit de centrale registratiedatabank van TTP-patiënten kunnen echter belangrijke aanvullende informatie opleveren. Tot die tijd is uitbreiding van het aantal TPE-procedures noodzakelijk om in een grotere sample size de verwijdering van UL-vWF met beide technieken te vergelijken. Maar op dit moment lijkt plasmafiltratie op biochemische aspecten gelijkwaardig.

Conclusie

Uit deze pilotstudie blijkt dat UL-vWF efficiënt wordt verwijderd met behulp van membraanfiltratietechniek. Bij deze conclusies is echter enige terughoudendheid noodzakelijk gezien de grote spreiding van de resultaten en het geringe aantal geanalyseerde procedures.



Aanwijzingen voor de praktijk

1. Voor de verwijdering van 'ultra large' vonwillebrandfactor tijdens de therapeutische plasmawisseling bij trombotische trombocytopenische purpura is filtratie gelijkwaardig aan centrifugatietechniek.
2. Klinische responsdata van therapeutische plasmawisselingen met filtratie- en centrifugatietechniek moeten de gelijkwaardigheid bevestigen.
3. Uitbreiding van het aantal bemonsterde procedures met filtratie- en centrifugatietechniek is essentieel voor definitieve conclusies.

Naast uitbreiding van de sample size moeten klinische data volgen om definitief met alleen filtratie door te kunnen gaan.

Met dank aan Annelies Logger, Silvie Sebastian, Evelien Groot en Philip de Groot.

Referenties

1. Murrin RJ, Murray JA. *Thrombotic thrombocytopenic purpura: aetiology, pathophysiology and treatment. Blood Rev* 2006;20:51-60.
2. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. *Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med* 1991;325:393-7.
3. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. *Thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apher* 2007;22:54.
4. Madore F. *Plasmapheresis. Technical aspects and indications. Crit Care Clin* 2002;18:375-92.
5. Valbonesi M, Giannini G. *Nine years of cascade filtration for thrombotic thrombocytopenic purpura. Ther Apher Dial* 2004;8:87-92.
6. Knöbl P, Rintelan C, Kornek G, Wiltschke C, Schwarzingger I, Globits S, et al. *Plasma exchange for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill patients. Intensive Care Med* 1997;23:44-50.
7. Song EY, Kwon SW, Kim DS, Kim DW, Kim HO, et al. *Current status of therapeutic plasma exchange in Korea. Ther Apher Dial* 2004;8:97-101.

Ontvangen 3 juli 2009, geaccepteerd 3 augustus 2009.

Correspondentieadres

Dhr. drs. J.A.H.G. Wollersheim, transfusiearts

Sanquin Bloedbank Regio Zuidoost
Unit Klinisch Consultatieve dienst, locatie Nijmegen
6501 BA Nijmegen
Tel.: 024 327 94 72
E-mailadres: j.wollersheim@sanquin.nl

Mw. dr. V.M.J. Novotný, internist-hematoloog/
bloedtransfusiespecialist

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Afdeling Bloedtransfusie en Transplantatie
Immunologie (469)
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Dhr. dr. R. Fijnheer, internist-hematoloog

Meander Medisch Centrum
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 1502
3800 BM Amersfoort

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.